

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005472

International filing date: 25 March 2005 (25.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-091508  
Filing date: 26 March 2004 (26.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 2 6 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 9 1 5 0 8

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
J P 2 0 0 4 - 0 9 1 5 0 8  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): 三菱ウェルファーマ株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	MN04016
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	A61P 5/50
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋本町 2－2－6 三菱ウェルファーマ株式会社 社 東京オフィス内
【氏名】	鈴木 一夫
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋本町 2－2－6 三菱ウェルファーマ株式会社 社 東京オフィス内
【氏名】	中島 成和
【特許出願人】	
【識別番号】	000006725
【氏名又は名称】	三菱ウェルファーマ株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100082511
【氏名又は名称】	高柳 昌生
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	013114
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1
【物件名】	図面 1
【包括委任状番号】	0114651

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性改善剤。

【請求項 2】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する請求項 1 記載のインスリン抵抗性改善剤。

【請求項 3】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミド、コレスチラミンレジン、コレスチボール、塩酸セベラメル及び塩酸コレセベラムから選ばれる請求項 1 または 2 に記載のインスリン抵抗性改善剤。

【請求項 4】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である請求項 1 または 2 のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。

【請求項 5】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミドである請求項 1 から 4 のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。

【請求項 6】

経口血糖降下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する請求項 1 から 5 のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。

【請求項 7】

経口血糖降下剤が、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤、GLP-1 及びその誘導体からなる医薬製剤並びに DPP-IV 阻害剤から選ばれる請求項 6 記載のインスリン抵抗性改善剤。

【請求項 8】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性症候群の発症抑制及び／または治療薬。

【請求項 9】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する請求項 8 に記載の発症抑制及び／または治療薬。

【請求項 10】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミド、コレスチラミンレジン、コレスチボール、塩酸セベラメル及び塩酸コレセベラムから選ばれる請求項 8 または 9 に記載の発症抑制及び／または治療薬。

【請求項 11】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である請求項 8 または 9 に記載の発症抑制及び／または治療薬。

【請求項 12】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミドである請求項 8 から 11 のいずれかに記載の発症抑制及び／または治療薬。

【請求項 13】

経口血糖降下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する請求項 8 から 12 のいずれかに記載の発症抑制及び／または治療薬。

【請求項 14】

経口血糖降下剤が、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤、GLP-1 及びその誘導体からなる医薬製剤並びに DPP-IV 阻害剤から選ばれる請求項 13 記載の発症抑制及び／または治療薬。

【請求項 15】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性に起因する疾患

及び症状の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 16】

インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、動脈硬化症、血管内皮機能異常、冠動脈疾患、循環器疾患、腎機能障害、高血圧、脂肪肝、2型糖尿病、高尿酸血症、マルチプルリスクファクター症候群及び妊娠糖尿病から選ばれる請求項 15 に記載の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 17】

インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、血管内皮機能異常、冠動脈疾患、循環器疾患、腎機能障害、高血圧、脂肪肝、2型糖尿病及び高尿酸血症から選ばれる請求項 15 に記載の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 18】

インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、腎機能障害、脂肪肝、2型糖尿病及び高尿酸血症から選ばれる請求項 15 に記載の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 19】

冠動脈疾患及び循環器疾患が、心筋梗塞、脳梗塞及び脳卒中である請求項 16 または 17 に記載の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 20】

マルチプルリスクファクター症候群が、シンドローム X、内臓脂肪症候群及びメタボリックシンドロームである請求項 16 に記載の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 21】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する請求項 15 から 20 のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 22】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレステミド、コレステラミンレジン、コレステボール、塩酸セペラメル及び塩酸コレセペラムから選ばれる請求項 15 から 21 のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 23】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である請求項 13 から 21 のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 24】

薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレステミドである請求項 13 から 23 のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 25】

経口血糖低下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する請求項 13 から 24 のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

【請求項 26】

経口血糖低下剤が、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤、ビッグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤、GLP-1 及びその誘導体からなる医薬製剤並びに DPP-IV 阻害剤から選ばれる請求項 25 に記載の予防、改善及び／または治療薬。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 インスリン抵抗性改善剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性改善剤に存する。

【背景技術】

【0002】

コレステミド（商品名：コレバイン、三菱ウェルファーマ株式会社）に代表されるような、コレステロール低下剤として知られる陰イオン交換樹脂に関しては、これまで一定期間投与した後の血糖降下に関する報告（非特許文献1）や2型糖尿病を合併した高コレステロール血症患者における血糖日内変動に対する影響に関する報告（特許文献1）があった。しかし、その作用機序については明らかにされていない。例えば、コレステラミンレジニンにおいては、血糖降下を有することが報告（非特許文献2）されているが、そのメカニズムはインスリン抵抗性の改善ではなく、CCKを介した消化管運動の抑制とインスリン分泌の促進とされている。

【0003】

血糖降下を示す薬剤でも、インスリン製剤、スルフォニル尿素剤、即効型インスリン分泌促進剤には、基本的にインスリン抵抗性改善作用はない。糖吸収遅延の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬も間接的にわずかのインスリン抵抗性改善作用をもつに過ぎないため、血糖降下作用を有する薬剤が、インスリン抵抗性改善作用を有するとは一概には言えない。これらの薬剤は、非吸収であるため、末梢の筋肉等の抵抗性改善あるいは肝臓での改善と結びつけて考えることはできなかったと思われる。

【0004】

現在、インスリン抵抗性改善剤の代表的なものとしては、グリタゾン系統の抗糖尿病薬が知られているが、グリタゾン系統の薬剤はメカニズム的に脂肪細胞の分化誘導作用を有しており、この作用が脂肪細胞の糖取り込み能を改善するため血糖を低下させるが、副作用として脂肪組織が増加（肥満の増長）することが知られている。更に、体液の貯留（浮腫）が報告されており、糖尿病患者に多い心機能低下者では慎重投与となっている。また、肝毒性の懸念があるため肝機能検査を頻回に行う必要がある。

【0005】

従って、上記を改善した新しい薬剤、すなわち、体重（脂肪）増加を伴わずインスリン抵抗性を改善し、浮腫・肝毒性の懸念もなく使用できる、非吸収性の薬剤が望まれている。

【0006】

また、薬学的に許容される陰イオン交換樹脂が、インスリン抵抗性改善作用を示すことに関しては、本願発明者の知る限りこれまで一切報告されていない。

【特許文献1】 W003/011398号公報

【非特許文献1】 臨床医薬12巻8号1996年6月1641頁

【非特許文献2】 Ann Intern Med., 1994; 121:416-422

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

従って、本発明の目的は、薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性改善剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記した課題を達成すべく鋭意研究した結果、コレステロール低下剤として知られているコレステミド（2-メチルイミダゾール-エピクロロヒドリン共重合体）が、明確なインスリン抵抗性改善作用を示すことを一例として見出し、本発明を完成す

るに至った。

【0009】

すなわち本発明の要旨は以下のとおりである。

1. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性改善剤。
2. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する前記1記載のインスリン抵抗性改善剤。
3. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミド、コレスチラミンレジン、コレスチボール、塩酸セベラメル及び塩酸コレセベラムから選ばれる前記1または2に記載のインスリン抵抗性改善剤。
4. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である前記1または2のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。
5. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミドである前記1から4のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。
6. 経口血糖降下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する前記1から5のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。
7. 経口血糖降下剤が、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤、GLP-1及びその誘導体からなる医薬製剤並びにDPP-IV阻害剤から選ばれる前記6記載のインスリン抵抗性改善剤。
8. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性症候群の発症抑制及び／または治療薬。
  10. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する前記8に記載の発症抑制及び／または治療薬。
  11. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミド、コレスチラミンレジン、コレスチボール、塩酸セベラメル及び塩酸コレセベラムから選ばれる前記8または9に記載の発症抑制及び／または治療薬。
  11. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である前記8または9に記載の発症抑制及び／または治療薬。
  12. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミドである前記8から11のいずれかに記載の発症抑制及び／または治療薬。
  13. 経口血糖降下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する前記8から12のいずれかに記載の発症抑制及び／または治療薬。
  14. 経口血糖降下剤が、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤、GLP-1及びその誘導体からなる医薬製剤並びにDPP-IV阻害剤から選ばれる前記13記載の発症抑制及び／または治療薬。
  15. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性に起因する疾患及び症状の予防、改善及び／または治療薬。
  16. インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、動脈硬化症、血管内皮機能異常、冠動脈疾患、循環器疾患、腎機能障害、高血圧、脂肪肝、2型糖尿病、高尿酸血症、マルチプルリスクファクター症候群及び妊娠糖尿病から選ばれる前記15に記載の予防、改善及び／または治療薬。
  17. インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、血管内皮機能異常、冠動脈疾患、循環器疾患、腎機能障害、高血圧、脂肪肝、2型糖尿病及び高尿酸血症から選ばれる請求項15に記載の予防、改善及び／または治療薬。
  18. インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、腎機能障害、脂肪肝、2型糖尿病及び高尿酸血症から選ばれる前記15に記載の予防、改善及び／または治療薬。
  19. 冠動脈疾患及び循環器疾患が、心筋梗塞、脳梗塞及び脳卒中である前記16または

17に記載の予防、改善及び／または治療薬。

20. マルチプルリスクファクター症候群が、シンドロームX、内臓脂肪症候群及びメタボリックシンドロームである前記16に記載の予防、改善及び／または治療薬。

21. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する前記15から20のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

22. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミド、コレスチラミンレジン、コレスチボール、塩酸セベラメル及び塩酸コレセベラムから選ばれる前記15から21のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

23. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である前記13から21のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

24. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミドである前記13から23のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

25. 経口血糖低下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する前記13から24のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

26. 経口血糖低下剤が、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤GLP-1及びその誘導体からなる医薬製剤並びにDPP-IV阻害剤から選ばれる前記記載の予防、改善及び／または治療薬。

#### 【発明の効果】

##### 【0010】

本発明によると、食事量や消化管からの糖吸収に影響なくインスリン抵抗性改善作用を示す薬剤の提供が可能である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0011】

以下、本発明を更に詳細に説明する。

##### 【0012】

本発明において、薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂とは、医薬品として投与可能な陰イオン交換樹脂であり、好ましくは胆汁酸吸着能を有する陰イオン交換樹脂が挙げられる。なお、以下の実施例に示すような高脂血症の病態モデルに対し当該陰イオン交換樹脂を投与した場合に、インスリン抵抗性改善作用を示すものであれば特に限定はされない。

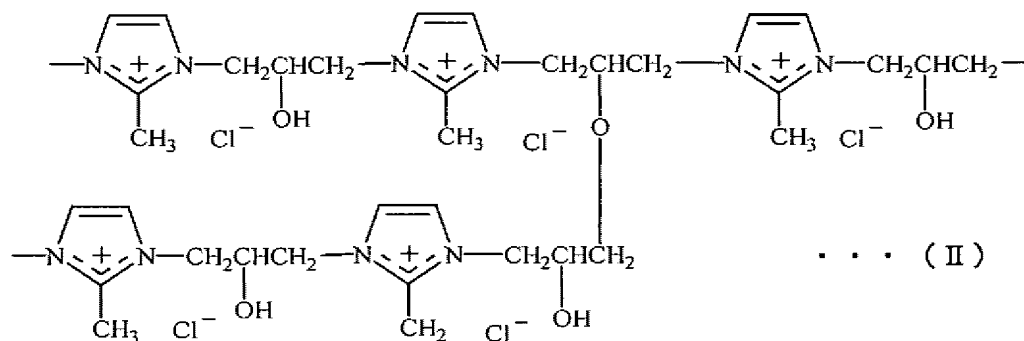
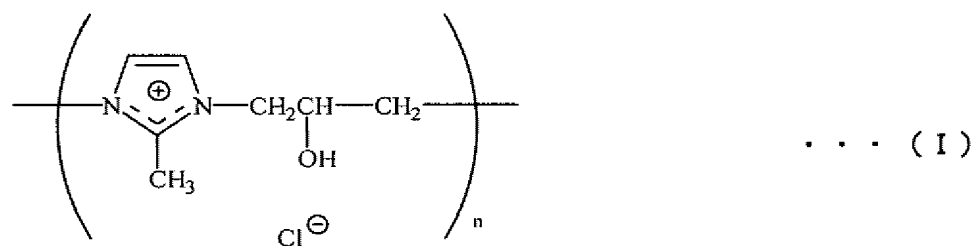
##### 【0013】

その一例としては、コレスチミド（2-メチルイミダゾール-エピクロロヒドリン共重合体）が最も好ましいものとして挙げられる。コレスチミドは、不規則に入り乱れた複雑な立体構造を有するが、下記式（I）の基本構造で示され、また、その構造は部分的には下記式（II）で示され、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応、すなわち、特開昭60-209523号公報に記載の製造方法によって得られる。

##### 【0014】



【化1】



【0015】

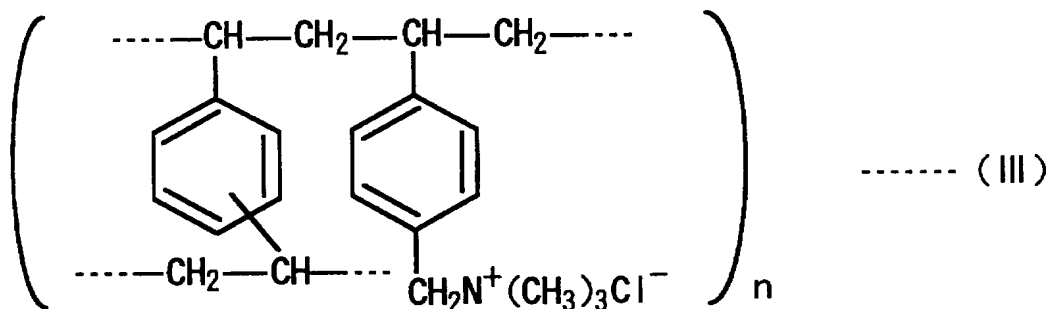
なお、コレスチミドは、JANでは一般名colestimide（化学名：2-methylimidazole-epichlorohydrin copolymer）として登録されているが、INNでは一般名colestilan（化学名：2-methylimidazole polymer with 1-chloro-2,3-epoxypropane）として登録されている。

【0016】

その他の好ましい陰イオン交換樹脂としては、前述のコレスチラミンレジンやコレスチポール（（クロロメチル）オキシランを付加したN-(2-アミノエチル)-N'-[2-[(2-アミノエチル)アミノ]エチル]-1,2-エタンジアミン重合体）等が挙げられ、これらはシグマ社から市販されている。なお、コレスチラミンレジンは4級アンモニウム基を付加したスチレンージビニルベンゼン共重合体を含む強塩基性陰イオン交換樹脂で、その基本構造は下記式（III）で表される。

【0017】

【化2】

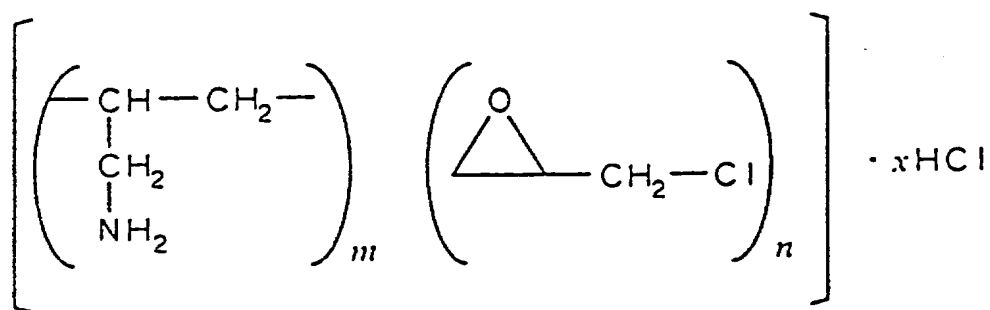


【0018】

また、塩酸セベラメルの基本構造は下記式で表され、米国特許第5496545号公報に記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造することができる。

【0019】

【化3】

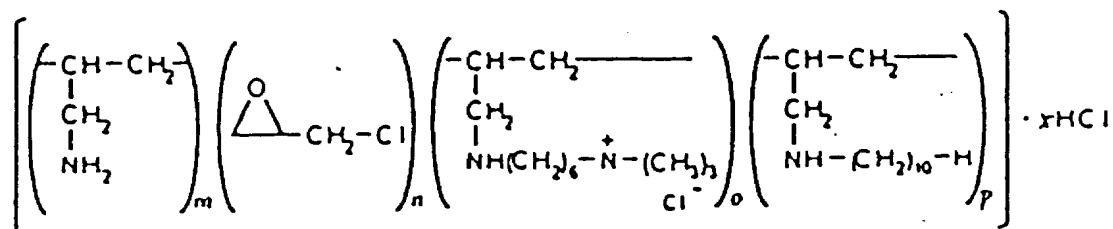


【0020】

塩酸コレセベラムの基本構造は下記式で表され、米国特許第5607669号公報に記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造することができる。

【0021】

【化4】



【0022】

なお、その他、特表平9-504782号、9-500368号、10-501264号、10-501842号、11-507093号、11-512074号及び5-512332号、並びに、特開平8-208750号、9-202732号、10-114661号及び11-228449号各号公報等に記載の陰イオン交換樹脂も、本発明の要旨を超えない限り、本発明において使用することができる。

【0023】

本発明のインスリン抵抗性改善剤は、有効成分である上記化合物それ自体を用いてもよいが、汎用の製剤用添加物を用いて上記有効成分を含む医薬組成物を製造して用いることが好ましい。

【0024】

このような医薬組成物としては、錠剤、カプセル剤、細粒剤、丸剤、トローチ剤、液剤等を挙げることができ、これらは経口的（舌下投与を含む）に投与される。

【0025】

経口用の医薬組成物は、混合、充填または打錠等の従来汎用の方法により製造することができる。また反復配合操作を用いて、多量の充填剤を使用した医薬組成物中に有効成分を分布させてもよい。例えば、経口投与に用いられる錠剤またはカプセル剤は単位投与物として提供されることが好ましく、結合剤、充填剤、希釈剤、打錠剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤および湿潤剤等の通常使用される製剤用担体を含用していてもよい。錠剤は、当業界において周知の方法に従って、例えばコーティング剤を用いてコーティング錠としてもよい。

【0026】

好ましい充填剤としては、セルロース、マンニトール、ラクトース等を挙げることがで

き、崩壊剤であるでん粉、ポリビニルピロリドン、ナトリウムでん粉グリコラート等のでん粉誘導体等や、滑沢剤であるラウリル硫酸ナトリウム等を製剤用添加物として用いることができる。経口用の液剤形態の医薬組成物は、例えば、水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ剤もしくはエリキシル剤等の医薬組成物、あるいは使用前に水または適当な媒体により再溶解され得る乾燥医薬組成物として提供される。

#### 【0027】

このような液剤には、通常の添加剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用脂肪のような沈殿防止剤；レシチン、ソルビタンモノオレエート、アラビアゴムのよう乳乳化剤；アーモンド油、精留ココナッツ油、グリセリンエステル等の油状エステル；プロピレングリコール、エチルアルコールのよう（食用油も包含し得る）非水性媒体；p-ヒドロキシ安息香酸のメチルエステル、エチルエステル若しくはプロピルエステル、またはソルビン酸のよう保存剤、および必要に応じて通常の香味剤または着色剤などを配合することができる。

#### 【0028】

上記経口用の医薬組成物、例えば錠剤、カプセル剤、細粒剤等の場合は、通常5～95%重量、好ましくは25～90%重量の有効成分を含有する。

#### 【0029】

なお、コレスチミドは三菱ウェルファーマ（株）より商品名コレバインとして市販されており、本発明においてはコレバインをそのまま使用しても良い。

#### 【0030】

本発明のインスリン抵抗性改善剤の投与量は、使用する有効成分、患者の年齢、健康状態、体重、疾患の重篤度、同時に行う治療・処置の種類や頻度、所望の効果の性質等により適宜決定すればよい。一般的には、コレスチミドを例にすると、成人1日あたりの投与量を、有効成分量として1～60gとして、1日あたり1回ないしは数回投与すればよい。

#### 【0031】

本発明においては、上記で挙げた薬学的に許容される陰イオン交換樹脂と、その他の経口血糖降下薬とを、同時に、別々に、または、経時的に使用することが可能である。すなわち、上記で挙げた薬学的に許容される陰イオン交換樹脂を有効成分とする医薬と、経口血糖降下薬とを、それぞれ患者の年齢、病態、性別、症状等により適宜増減して決定した投与量に基づいて、一つの医薬組成物として投与することも可能であるし、それぞれ別々の医薬組成物として投与することも可能である。別々の医薬組成物として投与する場合には、それぞれ同じか、または、異なる投与形態で、同時に投与することも可能であるし、それぞれ同じか、または異なる投与形態で、同じ日に時間をずらして、あるいは、患者の年齢、病態、性別、症状等に併せて数日間、数週間または数ヶ月にわたり所定間隔で投与することも可能である。

#### 【0032】

本発明において使用される経口血糖降下薬としては、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬及び速攻型インスリン分泌促進剤等が挙げられるが、これらに限定されない。 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤としては、特に限定はされないが、例えば、アカルボースやボグリボース等が挙げられる。ビグアナイド剤としては、特に限定はされないが、例えば、メトフォルミン等が挙げられる。インスリン感受性改善剤としては、特に限定はされないが、例えば、ピオグリタゾン等が挙げられる。スルフォニル尿素薬としては、特に限定はされないが、例えば、グリクラジド、グリベンクラミド、グリメピド等が挙げられる。インスリン分泌促進剤としては、特に限定はされないが、例えば、ナテグリニド等が挙げられる。これらの経口血糖降下薬としては、試薬として市販されているものを使用してもよいし、すでに医薬品として上市されている場合には、それを用いてもよい。

#### 【0033】

上記においては、インスリン抵抗性改善剤としての態様を中心に記述したが、インスリン抵抗性症候群の発症抑制及び／または治療薬としての態様の場合や、インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状の予防、改善及び／または治療薬としての態様の場合にも、同様に用いることが可能である。

#### 【0034】

インスリン抵抗性症候群は、1991年にDeFrozoが提唱したものであり、糖尿病の発症機序のひとつと考えられている。抵抗性は糖尿病だけでなく、高脂血症、高血圧のリスクであり、肥満は抵抗性の原因といわれている。また、動脈硬化の直接的原因とも言われている。

#### 【0035】

なお、インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状の具体例としては、高インスリン血症、脂質代謝異常、動脈硬化症、血管内皮機能異常、冠動脈疾患、循環器疾患、腎機能障害、高血圧、脂肪肝、2型糖尿病、高尿酸血症、マルチプルリスクファクター症候群及び妊娠糖尿病などが挙げられる。ここで、冠動脈疾患及び循環器疾患としては、心筋梗塞、脳梗塞、脳卒中などが挙げられる。また、マルチプルリスクファクター症候群としては、1988年にReavenが提唱したシンドロームX、1987年に松沢らが提唱した内臓脂肪症候群、1989年にKaplanが提唱した死の四重奏、2001年米国コレステロール教育プログラム(NCEP: National Cholesterol Education Program)ATP-III (Adult Treatment Panel III) で提唱されたメタボリックシンドロームなどが挙げられる。

#### 【実施例】

#### 【0036】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、以下で使用したコレスチミドは、特開昭60-209523号公報に記載の方法に準じて製造したものを使用した。

#### 【0037】

##### 実施例1

##### 1. 試験方法

ApoE3 Lidenマウス(雄性、TNO Pharma, ライデン、オランダ)(n=45)に高脂肪食(45.4% fat)を3週間負荷し、体重及び血清のパラメーター(総コレステロール値(TC)、トリグリセリド値(TG)、血糖値(Glc))にて2群に分ける。1群(n=30)はそのまま高脂肪食を継続(高脂肪食群)、もう1群(n=15)は高脂肪食に1.5(w/w)%のコレスチミドを含有させたものを与える(コレスチミド予防群)。

#### 【0038】

12週間後、高脂肪食群は前述の体重及び血清のパラメーター(TC, TG, Glc)にて更に2群に分け、一方は高脂肪食群(コントロール群、n=15)、他方は高脂肪食群に1.5(w/w)%のコレスチミドを含有したものを与える(コレバイン治療群、n=15)。

#### 【0039】

その8週間後、インスリン抵抗性をhyperinsulinemic clamp法にて測定した。動物を麻酔(0.5 ml/kg Hypnorm and 12.5 mg/g midazolam)下、尾静脈に留置針を入れinsulin をインフュージョンし高インスリン状態とした(hyperinsulinemic state)。Insulinインフュージョンによって低下した血糖値を7.0 mMに保つために12.5% D-glucose 溶液を速度を調整しながら持続注入した。

インスリン感受性(insulin sensitivity index)は血糖値を7.0 mMに保つために12.5% D-glucoseの量として表した。即ちインスリン感受性が良ければ、D-glucose の注入量(rate)が上がることになる。

インスリン感受性指標 = グルコースインフュージョン速度

insulin sensitivity index = glucose infusion rate (mmol glucose/min/kg)

##### 2. 結果

##### (1). 体重

図 1 に、コントロール群（＋）、コレステリド予防群（○）、コレステリド治療群（△）の体重変化を示す（ $p < 0.05$ ）。コレステリド予防群（20 週間投与）の体重はコントロール群の体重よりも有意に低値であった。またコレステリド治療群（12 週目より 8 週間投与）の体重はコントロール群の体重と比較して有意差はないまでも、コントロール群よりも常に低値を示した。

#### （2）．食餌量

図 2 に、コントロール群（＋）、コレステリド予防群（○）、コレステリド治療群（△）の食餌量変化を示す（ $p < 0.05$ ）。コレステリド予防群の食事量はコントロール群に比し投与 1 週目より常に高値で推移した。コレステリド治療群の食餌摂取量はの食餌摂取量と比較して有意差はないまでも、コレステリド投与後短期間でコントロール群よりも増加していることがわかる。

#### 【0040】

図 3 に、全試験期間における平均食餌摂取量の比較を示す（ $p < 0.05$ ）。この結果より、コントロール群とコレステリド予防群との平均食餌摂取量、及び、コレステリド予防群及びコレステリド治療群との平均食餌摂取量は、有意に増加していることが明らかである。

#### 【0041】

また、図 3 及び図 1 の結果より、コレステリド治療群はコントロール群よりも食餌量が増加するにも拘らず体重は低値を示すことが明らかとなった。

#### （3）．血漿中のグルコース値

図 4 に、コントロール群（＋）、コレステリド予防群（○）、コレステリド治療群（△）の血漿中のグルコース値変化を示す（ $p < 0.05$ ）。2 週から 12 週におけるコレステリド予防群において、また、16 週においてはコレステリド予防群及びコレステリド治療群ともに、コントロール群のグルコース値よりも有意に低下した。

#### （4）．血漿中のインスリン値

図 5 に、コントロール群（＋）、コレステリド予防群（○）、コレステリド治療群（△）の血漿中のインスリン値変化を示す（ $p < 0.05$ ）。コントロール群のインスリン値（結紮 4 時間後に測定）は、高脂肪食負荷 16 週後著しく増加した。これは、マウスがその時点においてインスリン抵抗性であることを示す。コレステリド投与群及びコレステリド治療群においては、いずれもインスリン値は有意に低下した。

#### （5）．インスリン抵抗性改善作用

図 6 に結果を示す（ $p < 0.05$ ）。インスリン感受性指数は、コレステリド予防群及びコレステリド治療群ともに、コントロール群よりも有意に増加しインスリン感受性の改善が認められた。

#### （6）．インスリン抵抗性改善に伴う組織への糖取込み

図 7 に結果を示す（ $p < 0.05$ ）。インスリン注入前の状態（basal）における組織への糖取り込みはいずれの群においても有意な差は見られなかった。一方、高インスリン状態では末梢組織（骨格筋）への糖取込みは、コントロール群に比し、コレステリド予防群及びコレステリド治療群で有意に上昇していた。これはインスリン存在時のみ末梢組織への糖取り込みが上昇することを示しており、末梢組織でのインスリン感受性改善が認められたことを示している。

#### 【0042】

以上の結果から、コレステリドはインスリン抵抗性の改善作用を示し、またその作用は食事量や消化管からの糖吸収を抑制するためではないことが明らかである。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0043】

【図 1】 実施例の体重変化を示す図である。

【図 2】 実施例の食餌量変化を示す図である。

【図 3】 実施例の平均摂取量の比較を示す図である。

【図 4】 実施例の血漿中のグルコース値変化を示す図である。

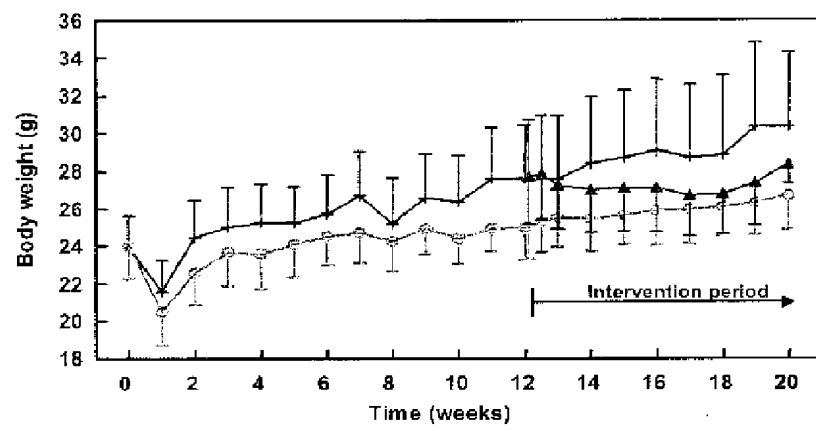
【図 5】 実施例の血漿中のインスリン値変化を示す図である。

【図 6】 実施例のインスリン抵抗性改善作用を示す図である。

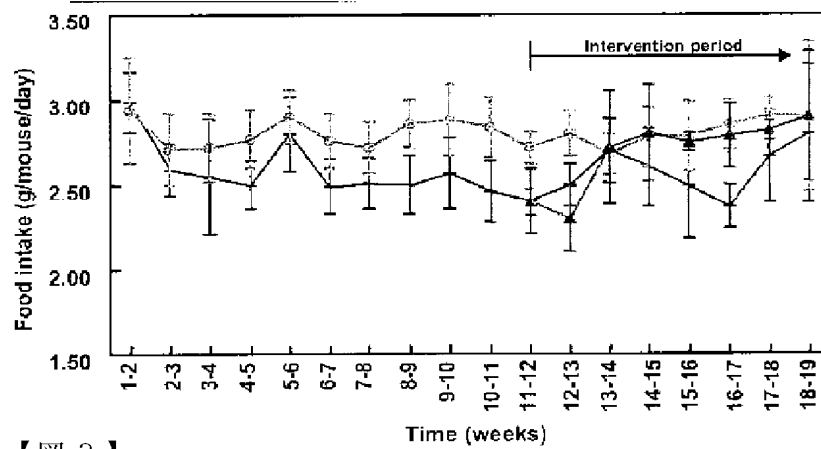
【図 7】 実施例のインスリン抵抗性改善作用に伴う末梢組織への糖取込みを示す図である。

【書類名】 図面

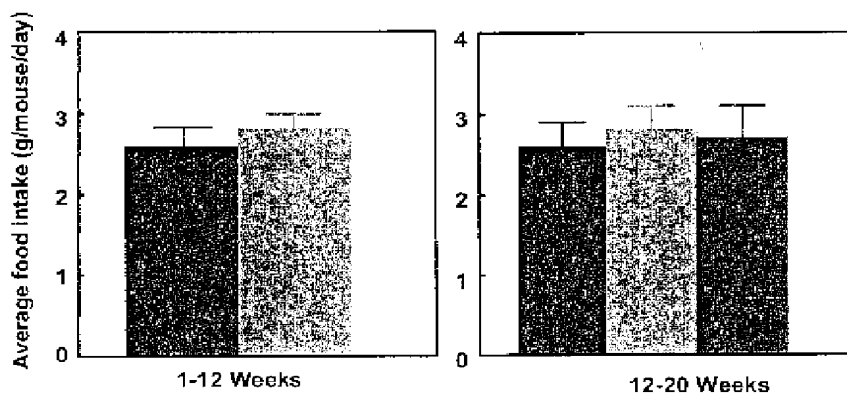
【図 1】



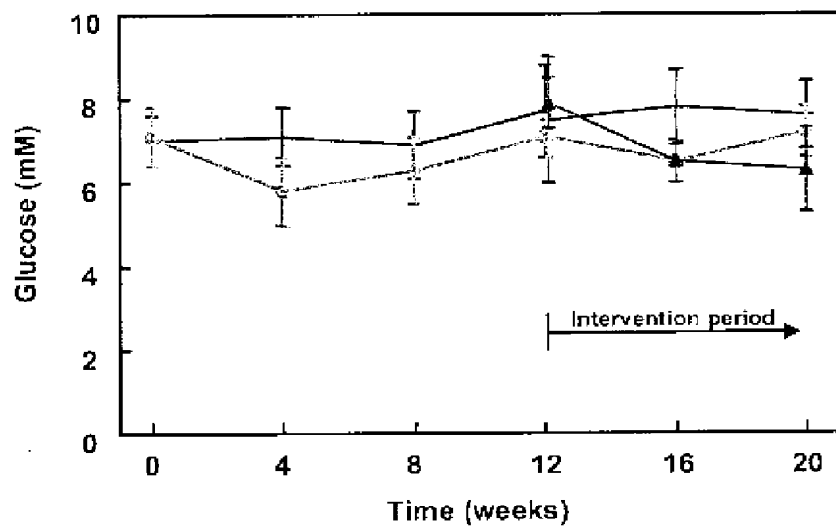
【図 2】



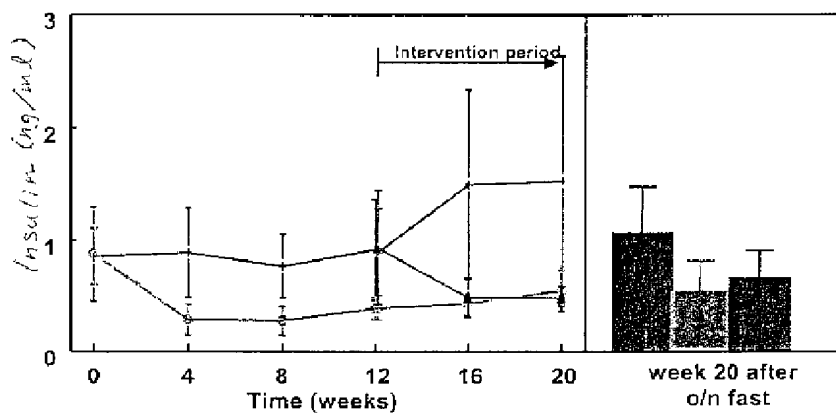
【図 3】



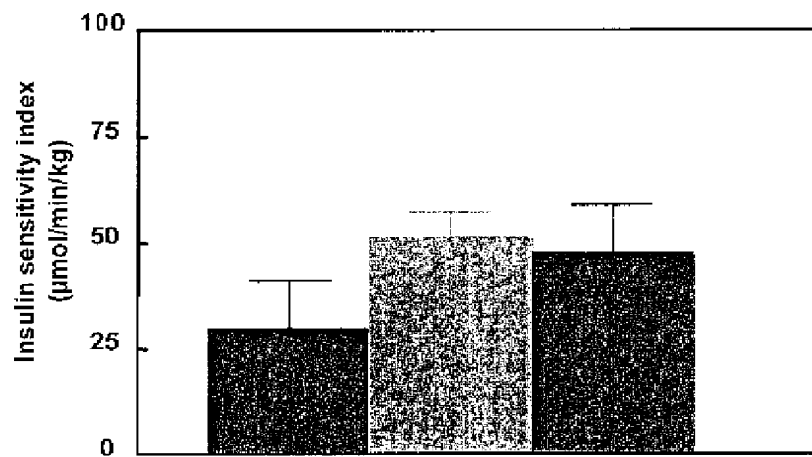
【 図 4 】



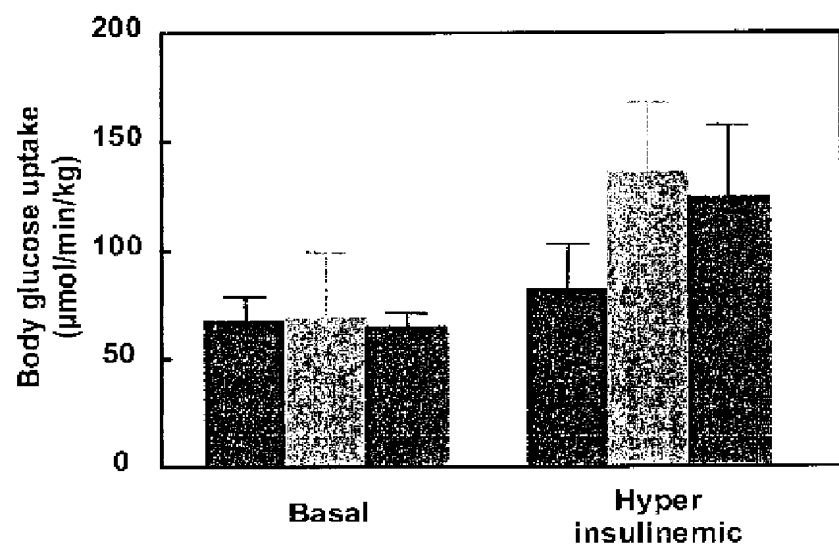
【 図 5 】



【 図 6 】







【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 食事量や消化管からの糖吸収に影響なくインスリン抵抗性改善作用を示す薬剤を提供する。

【解決手段】 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性改善剤。

【選択図】 なし

## 出願人履歴

0 0 0 0 0 6 7 2 5

20011001

住所変更

大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号

三菱ウェルファーマ株式会社